Neumann, Hugo
Berlin

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/untersuchungenub0000hugo_q3w4

Lane Medical Library

Untersuchungen über das Vorkommen reducierender Substanzen im Urin von Kindern.

Inaugural-Dissertation

welche

zur Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin und Chirurgie

mit Zustimmung

der medicinischen Facultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

am 1. October 1890

nebst den angefügten Thesen

öffentlich verteidigen wird
der Verfasser

Hugo Neumann

aus Breslau.

Opponenten:

Herr Dr. med. **Karl Gumpertz,** pract. Arzt.
Herr Apotheker **Max Leuchter.**
Herr Cand. jur. **Oscar Cohn.**

Breslau,
Buchdruckerei von Th. Schatzky,
Wallstrasse 14.

Dem Andenken meines Vaters.

Nach den hochbedeutsamen Forschungen und Untersuchungen, die auf streng wissenschaftlicher Basis besonders seit den letzten beiden Decennien auf dem Gebiete der Kinderheilkunde angestellt worden sind, unterliegt es keinem Zweifel, dass wir in dem Kinde einen Organismus vor uns haben, der sich anatomisch und physiologisch wesentlich von dem des Erwachsenen unterscheidet. Die Kinderheilkunde ist somit nicht nur deswegen als Specialität zu betrachten, weil ein grosser Teil der betreffenden Krankheiten bei Kindern ungleich häufiger und in prägnanterer Weise, als im späteren Alter beobachtet wird, und weil die ärztliche Untersuchung des kranken Kindes eine Gewandtheit erfordert, welche man trotz aller Geschicklichkeit in der Untersuchung Erwachsener nur durch fleissige Uebung an Kindern erwerben kann, sondern die Existenzberechtigung der Kinderheilkunde als Specialwissenschaft findet ihre viel tiefere Begründung in der durchgreifenden Verschiedenheit beider Organismem. Da sich der kindliche Organismus anatomisch und physiologisch so wesentlich von dem des Erwachsenen unterscheidet, so muss auch das Kind auf pathologisch wirkende Reize ganz anders reagieren als Erwachsene und gerade dies giebt den Kinderkrankheiten ihren eigentümlichen, specifischen Charakter und Verlauf. Dass auch der ganze Stoffwechsel bei den physiologischen Verschiedenheiten beider Organismen ein differenter sein muss, liegt auf der Hand. Die

Nahrung des Kindes ist eine andere, die Lebensbedingungen sind andere und schliesslich ist der Organismus, in welchem der Stoffwechsel vor sich geht, ein anderer. Die Thatsache, dass viele Producte des Stoffwechsels demzufolge sich bei Klein und Gross unterscheiden, ist schon vielfach nach den verschiedensten Richtungen hin geprüft und beleuchtet worden. Merkwürdigerweise jedoch finden sich verhältnismässig wenig Aufschlüsse über diejenigen Stoffwechselverschiedenheiten, die man aus einem der wichtigsten seiner Producte, dem Harn, herauslesen kann. Abgesehen von verschiedenen Angaben über das Vorkommen von Nephritiden bei Kindern, Vorkommen von Eiweiss etc., ferner der von Baginsky genauer beschriebenen Acetonurie, finden sich in der pädiatrischen Litteratur vorwiegend Berichte über vereinzeltes Vorkommen von Diabetes bei Kindern. Erst im vorigen Jahre veröffentlichte Stern[1]) 117 aus der Litteratur gesammelte Fälle, nachdem Külz[2]) im Jahre 1876 111 solcher Fälle zusammengestellt hatte. Herrn Privatdocenten Dr. Baginsky, dem Director des Kaiser und Kaiserin Friedrich Kinderkrankenhauses verdanke ich die Anregung zu Untersuchungen über das Vorkommen reducierender Substanzen im Urin von Kindern. Er gestattete mir auch, zu diesen Untersuchungen das reiche Material seiner Poliklinik, in der ich mich seit zwei Jahren beschäftigen durfte, nach Belieben zu benützen.

Gerade die ebenfalls auf Anregung des Herrn Dr. Baginsky erfolgte Zusammenstellung der 117 Diabetesfälle von Stern führte wohl indirect zur Aufstellung dieser Frage. Die grosse Zahl der beobachteten Fälle stand nicht im Einklang mit den Beobachtungen des Herrn Dr. Baginsky in seiner zahlreich besuchten Poliklinik und ausgedehnten Privatpraxis und

Henoch scheint überhaupt nicht an das Vorkommen von Diabetes bei Kindern zu glauben, da er in seinem Lehrbuch desselben kaum Erwähnung thut. Es scheint mir die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass in dem einen oder anderen Falle gewisse Reactionen, die der auf Zucker untersuchte kindliche Urin zeigte, nicht mit voller Berechtigung zur Diagnose des Diabetes herangezogen worden sind. Die gröbste Probe, die ja jeder practische Arzt jeder Zeit anstellen kann, ist diejenige, welche auf der Reductionsfähigkeit des Zuckers in alkalischer Lösung Metalloxyden gegenüber basiert. Diese Methode der Prüfung wird in Bezug auf den Urin Erwachsener schon lange nicht mehr als ausschlaggebend für die Diagnose angesehen. Sie dient dazu, dem Arzt den Weg zu weisen, auf welchem er zu der sicheren Diagnose fortzuschreiten hat und fordert ihn auf, die vorläufig nur gemutmasste Diagnose durch die einzig beweisende Probe, die Gährung, zu sichern. In den bei Kindern beobachteten Diabetesfällen, die ich in der Litteratur fand, vermisste ich häufig die Angabe über die Resultate der Gährungsprobe. Es mag sein, dass sie in einzelnen Fällen trotzdem angestellt worden und positiv ausgefallen ist, in anderen Fällen begnügte sich jedoch vielleicht der Beobachter mit der Feststellung der Reductionsfähigkeit und hielt dadurch die Diagnose für gesichert. Es ist heut eine bekannte Thatsache, dass der Urin des Erwachsenen auch normaliter die Fähigkeit hat, auf Metalloxyde in alkalischer Lösung reducierend einzuwirken. Die Reduction ist zwar eine sehr bescheidene und durch die gewöhnlichen Proben (Trommer, Fehling, Böttger) nicht immer nachweisbar. Jedenfalls ist sie beim Erwachsenen erwiesenermassen vorhanden. Von dieser Thatsache ausgehend, wollte ich durch Untersuchungen von Kinderurinen zu ergründen suchen, ob auch ihnen

die Fähigkeit der Reduction innewohnt, ob in höherem oder geringerem Grade als bei Erwachsenen, ob unter besonderen physiologischen oder pathologischen Verhältnissen eine Steigerung oder Minderung zu beobachten ist. Vielleicht sollte es mir gelingen, für meinen Skepticismus gegen einzelne der bei Kindern beobachteten Fälle von Diabetes ein Argument zu finden, oder sämtliche Fälle ohne Rückhalt anzuerkennen.

Ehe ich jedoch auf meine speciellen Untersuchungen zu sprechen komme, sei es mir gestattet, in kurzen Zügen ein Bild von dem heutigen Stand der Kenntnisse reducierender Substanzen zu entwerfen.

Es ist, wie gesagt, eine bekannte Thatsache, dass jeder normale Harn schon Verbindungen enthält, die ebenso wie Traubenzucker auf Metalloxyde in alkalischer Lösung reducierend einwirken. Es hat sich eine grosse Debatte darüber entsponnen, ob vielleicht diese Verbindungen Zucker sind. Vieles ist dafür und dagegen angeführt worden. Der Zucker könnte ja normaliter im Harn enthalten sein, in so geringer Menge, dass er allenfalls noch zu reducieren, mit Hefe Kohlensäure zu entwickeln jedoch nicht imstande wäre. Diese Annahme ist nicht ohne Weiteres von der Hand zu weisen. Nach einem Versuche von Seegen[3]) scheint sie mir jedoch widerlegt. Er konnte von 0,5 gr Zucker, die er zu einem Liter normalen Harns zusetzte, $^2/_3$ in den Bleiessig-Ammoniakniederschlägen durch Gährung und Circumpolarisation nachweisen. In 8 Litern normalen Harns ergab dagegen genau dasselbe Verfahren ein völlig negatives Resultat. Seegen zieht daraus den kaum anfechtbaren Schluss, dass der normale Harn, wenn er überhaupt Zucker enthalte, nicht mehr als allerhöchstens 0,006 % enthalten könne. Der normale

Harn reduciert aber 30—40 mal so stark, wie eine 0,006 % Zuckerlösung.

Von sonstigen Bestandteilen, die im normalen Harn enthalten sind, kennen wir zwei, denen eine geringe Reductionsfähigkeit nicht abzusprechen ist. Es sind dies die Harnsäure und das Kreatinin. Nach Versuchen von Worm-Müller[4]) kann der Gehalt an Harnsäure nicht den vierten Teil der Reduktionsfähigkeit des Harns erklären. Harn, aus dem die Harnsäure durch Salzsäure ausgefällt ist, reduciert nur unerheblich schwächer. Kreatinin kommt noch viel weniger in Betracht. Es erscheint deswegen die Annahme als gerechtfertigt, dass der Harn ausser Harnsäure, Kreatinin und der eventuell vorhandenen, nicht mehr nachweisbaren, jedenfalls minimalen Zukermenge noch sonstige reducierende Substanzen enthalte.

Während man sich früher über das Herkommen, die Art und den Charakter dieser Verbindungen in den vagesten Vermutungen erging, ist die Kenntnis der betreffenden Stoffwechselvorgänge in den letzten 15 Jahren durch die Entdeckung der gepaarten Glykuronsäuren um ein ganz neues Gebiet bereichert worden. Schmiedeberg und Meyer[5]) gewannen aus dem Harn von Hunden, denen Campher eingegeben war, eine schöne, krystallisierende Substanz, die sich als Anhydrid einer Säure von der Zusammensetzung $C_6H_{10}O_7$ erwies, Kupferoxyd in alkalischer Lösung beim Erwärmen reducierte und die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts ablenkte, also in naher Beziehung zu den Kohlehydraten zu stehen schien. Die Säure, die ihre Entdecker Glykuronsäure nannten, kam in freiem Zustande nicht vor, sondern gebunden an einen Abkömmling des eingeführten Camphers, als linksdrehende, sogenannte Camphoglykuronsäure. Mit verdünnten Säuren gekocht zerfiel sie unter Aufnahme eines Moleküls Wasser in

Campherol und Glykuronsäure, aber die Glykuronsäure ist so leicht zersetzlich, dass alle Versuche, sie in grösseren Mengen zu gewinnen, scheiterten. Mering und Musculus[6]) erhielten aus dem Harn von Menschen, denen Chloralhydrat verabfolgt worden war, die Urochloralsäure, eine Säure mit den Eigenschaften der Reduction, Polarisation nach links, Unvermögen mit Hefe Kohlensäure zu entwickeln. Die Analyse ergab $C_7H_{12}O_6Cl_2$. Ihre Beziehung zu der damals noch unbekannten Glykuronsäure wurde erst 6 Jahre später, nachdem durch Jaffé und Schmiedeberg inzwischen diese Säure beschrieben und in mehreren Verbindungen nachgewiesen worden war, festgestellt. Es gelang durch Behandlung der aus dem Purree, einem aus Ostindien eingeführten, gelben Farbstoff, gewonnenen Euxanthinsäure mit concentrierter Schwefelsäure einen reducierenden Körper darzustellen, der nach Bayer[7]) und Spiegel[8]) die Zusammensetzung $C_6H_{10}O_7$ hat und Glykuronsäure ist. Flückiger[9]) gelang es, aus dem normalen Harn eine reducierende Substanz zu isolieren. Er fasst die Resultate seiner Untersuchungen in folgenden Punkten zusammen:

1. Die Substanz wird durch Eindampfen bei hoher Temperatur (60°) nur zu einem kleinen Teil zerstört.
2. Sie ist in Alkohol löslich, in Aether nicht.
3. Sie wird durch Barythydrat nur zu einem kleinen Teile gefällt, ferner ist sie durch Bleizucker und noch etwas mehr durch Bleiessig teilweise fällbar. Mehr als die Hälfte wird bei der Bleifällung oder bei der weiteren Behandlung der Niederschläge zerstört.
4. Sie vereinigt die Fähigkeit, Kupferoxyd zu reducieren mit derjenigen, Kupferoxydul zu lösen.

5. Sie ist dialysierbar.
6. Sie liefert bei der Oxydation Aceton.

Alle diese Punkte lassen sich, seiner Ansicht nach, mit der Annahme, dass sie eine Glykuronsäureverbindung sei, gut vereinigen. Als weitere Beweismomente dafür führt er an: 1) Dass die reducierende Substanz des Harns auf Kupferoxydhydrat viel langsamer einwirkt, als Zucker. Ebenso verhalten sich nämlich die Glykuronsäureverbindungen, während freie Glykuronsäure sehr rasch reduciert. 2) Glykuronsäureverbindungen drehen die Polarisationsebene nach links, freie Säure nach rechts. Aus letzterem Momente erklärt sich wohl die verschiedene Drehung bei verschiedener chemischer Behandlung der Harne und ganz besonders auch der Umstand, dass, meinen später ausführlicher zu besprechenden Befunden nach, die meisten Harne zwar reducierten, aber nur sehr unwesentlich, kaum nachweisbar die Polarisationsebene nach der einen oder anderen Seite drehten. Thierfelder[10]) stellte sehr genaue Untersuchungen an über Glykuronsäure, ihre Salze und Verbindungen. Er fand, dass sie alle auf Reduction beruhenden, unter dem Namen „Zuckerproben" bekannten Reactionen giebt. Er stellte Vergleiche an zwischen der Reductionsfähigkeit von Glykuronsäureanhydrid und Dextrose und fand, dass im Mittel 0,104 gr Dextrose 0,1001 gr Glykuronsäureanhydrid oder 1 gr Dextrose 0,962 gr Glykuronsäureanhydrid entsprechen. Nach dem Verhältnis ihrer Molekulargewichte (180 : 176) würde 1 gr Dextrose 0,978 gr Glykuronsäureanhydrid entsprechen. Es ergiebt sich daraus, dass gleiche Moleküle von Glykuronsäureanhydrid und Dextrose annähernd gleiche Reductionskraft besitzen.

Sehr interessant sind die Untersuchungen von Leo[11]), der sich mit den ausser dem Traubenzucker im dia-

betischen Harn befindlichen anderweitigen pathologischen Substanzen beschäftigt. Er unterscheidet Substanzen, die teils gewisse zum Nachweis des Traubenzuckers dienende Eigenschaften mit diesem teilen und dadurch seine Gegenwart fälschlich vortäuschen, die sogenannten „reducierenden Substanzen", teils durch ihre Anwesenheit die dem Traubenzucker charakteristischen Wirkungen, besonders seine optische Activität, wenigstens teilweise paralysieren können, es sind dies die linksdrehenden Substanzen. Ohne auf letztere näher einzugehen, sei erwähnt, dass es in neuester Zeit gelungen ist, eine derselben zu isolieren, die Oxybuttersäure. Der erste, der eine Fettsäure im diabetischen Harn, respective überhaupt im Harn nachwies, war bekanntlich Gerhard, der die auf Eisenchloridzusatz bewirkte Rotfärbung mancher Harne auf das Vorhandensein von Diacetsäure bezog. In neuerer Zeit hat sich Jacksch eingehend mit der Frage der Lipaceturie beschäftigt. An dieser Stelle sei ferner erwähnt, dass Hoppe-Seyler, unter dessen Leitung Flückiger seine Untersuchungen begonnen hatte, die Ansicht aussprach, dass eine Spaltung der Glykuronsäure denkbar sei nach der Formel:

$$\underset{\text{Glykuronsäure}}{C_6H_{10}O_7} = \underset{\text{Kohlensäure}}{CO_2} + \underset{\text{Ameisensäure}}{CH_2O_2} + \underset{\text{Oxybuttersäure}}{C_4H_8O_3}$$

Minkowski[12]) und Külz[13]), sowie später, wie erwähnt, Leo haben Oxybuttersäure im diabetischen Harn nachgewiesen. Schmiedeberg und Meyer haben bei der Oxydation der Camphoglykuronsäure mit Chromsäure oder Salpetersäure als Oxydationsproducte der Glykuronsäure, Kohlensäure und Ameisensäure nachgewiesen. Doch um auf Leo's Untersuchungen diabetischer Harne zurückzukommen, so deuteten manche Erscheinungen darauf hin, dass ausser der Oxybuttersäure noch andere pathologische Substanzen sich dem

Traubenzucker hinzugesellen oder an seine Stelle treten können, und zwar wies darauf ganz besonders die oft enorme Differenz (— 2,4 %) bei vergleichenden Bestimmungen des Traubenzuckers durch Titrieren und Polarisation hin, die unmöglich der Oxybuttersäure allein zur Last fallen kann. Man muss dafür die Mitwirkung der reducierenden Substanzen in Anspruch nehmen. Leo stellte nun mit 21 diabetischen Harnen Versuche an, deren Zuckergehalt er durch Titrierung mit Fehling, mit Gährung (Robert'sche Gährungsmethode) und Polarisation bestimmte. Es ergab sich, dass die durch Titrierung gefundene Zahl in allen Fällen die durch Polarisation und Gährung gewonnene übertraf. Alle Urine enthielten also reducierende Substanzen. Es gelang ihm in 3 Fällen, eine solche Substanz zu isolieren. Die Elementaranalyse ergab dafür die Formel $C_6H_{12}O_6$ also ein Kohlenhydrat von der empirischen Formel des Traubenzuckers. Dieselbe dreht nach links, gährt nicht, auch nicht nach Kochen mit verdünnten Säuren, und reduciert. Diese Entdeckung Leo's beweist nur die schon bestehende Vermutung anderer reducierender Substanzen als Traubenzucker im diabetischen Harn, steht im Uebrigen absolut im Einklang mit dem, was bisher über die Eigenschaften der reducierenden Substanz im normalen Harn bekannt geworden ist. Die Eigenschaften der von Leo isolierten Substanz sind genau dieselben wie die, welche man den Glykuronsäureverbindungen zuerkennt. Wenn auch die Formeln nicht genau übereinstimmen, so lässt sich dafür vielleicht in der Annahme eine Erklärung finden, dass der mit der Substanz bei Diabetes vergesellschaftete Zucker auf die ihm nah verwandte Glykuronsäureverbindung irgend einen Einfluss ausübt, dem geringe Verschiedenheiten in der Zusammensetzung entspringen. Behauptet doch Flückiger, dass die reducierende Substanz des

normalen Harns eine aus dem Traubenzucker des Blutes stammende, mit einem stickstoffhaltigen Stoffwechselproduct verbundene Glykuronsäure sei. Sicherlich ist darauf auch die grössere Menge der reducierenden Substanz im diabetischen Harn zurückzuführen.

Ein den Kohlenhydraten nahe verwandter Körper, das Inosit, ist zuerst von Vohl[14]) im Urin eines Diabetikers nachgewiesen worden und zwar an Stelle des allmählich verschwindenden Traubenzuckers, sodass die Melliturie in eine Inositurie überging unter Fortdauer der sonstigen Erscheinungen und besonders der vermehrten Harnabsonderung. Die Menge war in diesem Falle so beträchtlich, dass sich täglich 18—20 Gramm aus dem Harn gewinnen liessen. Später wurde Inosit auch von Neukomm[15]) bei einem Diabetiker gefunden und zwar hier neben dem Zucker. Ebenso von Gallois[16]) bei 5 von 38 Diabetikern und von Külz in einem Falle ebenfalls neben Zucker in wechselnder Menge, während er ihn in anderen Fällen vermisste und merkwürdigerweise selbst, wenn die Patienten ansehnliche Mengen von Inosit (grüne Bohnen) mit der Nahrung genossen hatten. Welche Bedeutung das Auftreten von Inosit im Harn hat, ist bis jetzt ganz unklar. Jedenfalls wissen wir, dass es weder gährungsfähig, noch optisch activ ist, noch Metalloxyde zu reducieren vermag.

In neuerer Zeit treten nun einzelne Forscher mit bestimmteren Angaben über das Vorkommen von Kohlenhydraten im normalen Harn hervor. Es wurden eingehende Untersuchungen angestellt und es liegen eine Anzahl von Mitteilungen vor, dass in der That ganz bestimmte, chemisch charakterisierte Kohlehydratverbindungen im Harn gefunden sind. So beschrieb Landwehr[17]), das „tierische Gummi“ als normalen Harnbestandteil. Udransky[18]) bewies bei Gelegenheit

seiner Untersuchungen über die Beziehung einiger in dem Harn bereits vorgebildeter oder daraus durch einfache Proceduren darstellbarer Farbstoffe zu den Huminsubstanzen, dass aus jedem normalen Harn durch gewisse Proceduren Huminsubstanzen abgeschieden wurden, als deren Quelle nur Kohlenhydratbestandteile des normalen Harns angesehen werden können. Der Umstand, dass nach den bisherigen Kenntnissen Furfurol[19]) aus allen Kohlehydraten und nur aus solchen dargestellt werden kann, führte ihn zu dem Versuch, im normalen Harn Kohlehydrate vermöge der verschiedenen Furfurolreactionen nachzuweisen. Es gelang ihm dies vollständig. Ich selbst habe ebenfalls an kindlichen Urinen zahlreiche Furfurolversuche angestellt und komme später auf ihre Ergebnisse zu sprechen. Nachdem Baumann[20]) gefunden hatte, dass die Kohlenhydrate aus sehr verdünnten Lösungen leicht in Form ihrer ganz unlöslichen Benzoylverbindungen abgeschieden werden können, und dass jeder normale Harn beim Schütteln mit Benzoylchlorid und Natronlauge Niederschläge solcher Benzoylverbindungen liefert, gelang es Wedensky[21]), durch Weiterführung jener Beobachtungen den Nachweis zu liefern, dass im normalen Harn stets zwei Kohlehydrate enthalten sind, von welchen das eine Fehling'sche Lösung unmittelbar reduciert und wie Traubenzucker (oder Maltose?) sich verhält; das zweite Kohlehydrat des Harns zeigt die Eigenschaften eines dextrinartigen Körpers und ist wahrscheinlich identisch mit dem oben erwähnten tierischen Gummi Landwehr's. Neuere Forschungen von Brieger und Stadthagen haben ergeben, dass bei gewissen Affectionen, so bei Morbus maculosus Werlhofii ein Kohlehydrat pathologischer Natur vorkommt. Sie bezeichneten dies mit Diabetes hydrocarbonicus.

Fassen wir alles bisher Gesagte kurz zusammen,

so ist also der Beweis geliefert, dass in dem normalen Harn des Erwachsenen — denn nur mit diesem hat man sich überhaupt bisher beschäftigt — gewisse Substanzen enthalten sein müssen, welche in höherem oder geringerem Grade Metalloxyde in alkalischer Lösung zu reducieren vermögen. Es sind einerseits gewisse Kohlehydrate, andererseits Glykuronsäureverbindungen, welche beide sicherlich in einem sehr nahen verwandtschaftlichen Verhältnis zu einander stehen. Es ist ferner nachgewiesen, dass diese Substanzen in diabetischen Harnen in grösserer Menge vorhanden sind, als in anderen. Ob jedoch und unter welchen Umständen sonst die Menge differiert, darüber liegen bisher keine Beobachtungen vor.

Nachdem ich so ein Bild von dem heutigen Stand der Kenntnisse entworfen, sei es mir gestattet, nunmehr zu den Untersuchungen überzugehen, die ich an den Urinen von Kindern angestellt habe. Es stand mir ein sehr reiches poliklinisches Material durch die Güte des Herrn Dr. Baginsky zur Verfügung und doch stiess ich bei der Beschaffung der Urine auf grössere Schwierigkeiten, als ich erwartet hatte. Gerade in dieser Schwierigkeit mag wohl ein Grund dafür zu suchen sein, dass die physiologische Chemie des Kinderurins bisher so stiefmütterlich behandelt worden ist. Die Kinder entleeren den Urin in den ersten Lebensmonaten in die Windeln, deren Betrachtung dem erfahrenen Arzt allenfalls eine sehr unsichere Abschätzung seiner Menge und Farbe gestattet. Für chemische Untersuchungen ist derselbe natürlich verloren. Aeltere Kinder, bei denen die Urinentleerung mehr und mehr den Charakter einer willkürlichen Action annimmt, sind sehr häufig weder durch gütliches Zureden noch durch Drohungen zu bewegen, das Gewünschte zu liefern. Man hat versucht, den Urin in besonderen

Apparaten, bei kleinen Mädchen in sorgfältig gereinigten vor den Genitalien applicierten Schwämmen, bei Knaben in um den Penis befestigten Condoms oder Gummiblasen aufzufangen, doch ist diese Methode nicht geeignet für subtilere chemische Untersuchung und bei poliklinischem Material überhaupt nicht verwendbar. So entschloss ich mich denn in den Fällen, wo ich den Urin auf andere Weise nicht bekommen konnte, einen Katheter einzuführen und die Blase zu entleeren. Selbstverständlich verfuhr ich dabei unter peinlichst beobachteten antiseptischen Cautelen und habe niemals einen Nachtheil der Methode wahrgenommen. Ich empfehle übrigens zum Katheterisiren von Kindern nur elastische Katheter anzuwenden, da besonders für Ungeübte eine Verletzung der sehr zarten Harnröhren- und Blasenschleimhaut mit Metallinstrumenten nicht ausgeschlossen erscheint. Vergegenwärtigt man sich besonders bei kleinen Mädchen genau den anatomischen Bau der Genitalien und Harnorgane, so gelangt man bei einiger Uebung dahin, ohne jede Schwierigkeit den Katheter im Moment einzuführen. Natürlich muss man sich häufig mit sehr geringen Mengen von Urin begnügen. Es ist bei poliklinischem Material ausgeschlossen, etwa den ganzen im Lauf von 24 Stunden secernierten Urin zu sammeln. Gar oft erhielt ich knapp so viel, um wenigstens 1 oder 2 Proben in sehr bescheidenem Maasse anzustellen.

Meine Untersuchungen erstrecken sich auf die Urine von 52 Kindern, die zum Teil in der Privatpoliklinik des Herrn Dr. Baginsky, zum kleinen Teil in dem neuerbauten Kaiser und Kaiserin Friedrich Kinderkrankenhaus, das mir ebenfalls durch die Güte des Herrn Dr. Baginsky zugängig war, ambulatorisch an den verschiedensten Krankheiten behandelt wurden. Ich stellte die Untersuchungen an in der chemischen

Abteilung des hiesigen physiologischen Instituts, welche unter Leitung des Herrn Professor Kossel steht. Da mich ausschliesslich die Frage interessierte, ob reducierende Substanzen im Urin von Kindern nachzuweisen sind, so beschäftigte ich mich vorwiegend mit denjenigen Reactionen, durch welche eine Reductionsfähigkeit gewisser Substanzen nachgewiesen wird.

Es sind die allgemein bekannten Reductionsproben, die Trommer'sche, Fehling'sche, Böttger'sche und Mulder'sche Probe. Diese Proben sind, wie bekannt, ausgebildet worden zum Nachweis des Zuckers, der am stärksten reducierenden Substanz, die bisher im Organismus gefunden wurde. Es ist klar, dass alle anderen reducierenden Substanzen schwächer reducieren und in Folge dessen eine dem entsprechende Modification der betreffenden Proben erfordern. Greifen wir z. B. eine, die beliebteste, Trommer'sche Probe heraus, so liegt schon in der Vorschrift, nur soviel Kupferoxyd zu dem alkalisch gemachten Harn hinzuzusetzen, als in Lösung gehalten wird, ein Wegweiser der Probe an anderem, als diabetischen Harnen. Andere Harne vermögen natürlich nur viel geringere Mengen von Kupferoxyd zu lösen, als diabetische. Es genügt daher eine ganz geringe Menge einer ganz hellen Lösung von Kupfersulfat, im Durchschnitt 4—8 Tropfen zu dem mit $^1/_3$ Natronlauge versetzten Urin zuzufügen, um die Grenze der noch löslichen Kupfermenge zu erreichen. Ebenso verhält es sich mit der Fehling'schen Probe, die ja im Grunde nichts weiter als eine modificierte Trommer'sche darstellt, und mit der Böttger'schen Probe. Ein bis zwei Tropfen Wismutnitrat dürfen höchstens zugesetzt werden, wenn man die Reductionsfähigkeit kindlicher Urine prüfen will. Die Mulder'sche Probe besteht bekanntlich darin, dass man zu dem mit kohlensaurem Natron alkalisch gemachten Harn Indigkarminlösung

(Indigschwefelsäure) bis zur Blaufärbung zusetzt und erwärmt. Dann wird das Indigblau durch etwaige reducierende Substanz zu Indigweiss reduciert. Beim Schütteln an der Luft oxydiert sich dieses wieder zu Blau. Ich habe diese Probe an einer ganzen Reihe von kindlichen Urinen angestellt und habe gefunden, dass alle Urine ohne Ausnahme die Probe in eclatanter Weise bestanden. Es scheint eine ungemein geringe Reductionskraft zu genügen, um das Indigblau zu reducieren, da selbst Urine, in denen ich vermöge der anderen Proben keine Reduction nachzuweisen vermochte, die Reaction sehr schnell und prompt ergaben. Ich ziehe daraus den Schluss, **dass Urine von Kindern ausnahmslos eine reducierende Substanz, wenn auch in minimalster sonst nicht nachweisbarer Menge enthalten.** Und in der That fand ich eine Anzahl Urine, in denen ich reducierende Substanzen mit Hilfe der anderen, weniger empfindlichen Proben nicht nachweisen konnte, die jedoch vermöge der Mulder'schen einen Gehalt an reducierenden Substanzen nicht verkennen liessen. Ich schied nunmehr die Mulder'sche Probe, deren Ergebnisse sich für die Unterscheidung grösserer oder geringerer Mengen reducierender Substanzen nicht verwerten liessen, aus meinen Versuchen aus und begnügte mich durch sie erfahren zu haben, dass jeder kindliche Urin reduciert.

Nachdem ich diesen Satz ausgesprochen habe, klingt es vielleicht paradox, wenn ich die Ergebnisse meiner ferneren Untersuchungen dahin formuliere, dass ich folgende 3 Gruppen von Urinen gefunden habe:

I. Solche Urine, welche **nicht** nachweisbar reducierten.

II. Urine, die **schwach** reducierten.

III. Urine, die **deutlich** reducierten.

Unter den Urinen, die nicht reducierten, verstehe ich im engeren Sinne diejenigen, welche auf die üblichen Proben (Trommer, Fehling, Böttger) sich völlig reactionslos verhielten. Der Urin mit $^1/_3$ Natronlauge versetzt, nahm bei Zusatz von einigen Tropfen Kupfersulfatlösung nicht die für Zucker charakteristische lazurblaue Farbe an, sondern behielt die Kupferfarbe unverändert bei. Bei Erwärmen bis Siedehitze trat oft gar keine Veränderung ein, in anderen Fällen entfärbte sich die Flüssigkeit, und das Kupferoxyd setzte sich in kleinen grünlich-blauen Flöckchen am Boden des Reagensglases nieder. Selbst bei längerem Kochen und nachherigem längeren Stehen erfuhr die für Kupferoxyd charakteristische Farbe des Niederschlages keine merkliche Veränderung. Ebensowenig vermochte ich bei dieser Gruppe von Urinen durch Behandlung mit Fehling'scher Lösung eine Reduction nachzuweisen. Ein Tropfen Wismut zu diesen alkalisch gemachten Urinen zugesetzt brachte eine neblige, weisse Fällung zu stande. Erhitzte man, so schlugen sich die Nebel nieder, die Flüssigkeit wurde klar und am Boden zeigte sich ein Satz von weisslich-grauer Farbe. Die Gährungsprobe, die ich nur der Vollständigkeit halber in einzelnen der Fälle von Gruppe I anstellte, ergab natürlich stets ein negatives Resultat. Die Circumpolarisation ergab, dass diese Urine weder nach der einen noch nach der anderen Seite zu drehen vermochten. Nach meinen obigen Ausführungen war nun zwar durch die Mulder'sche Prode bewiesen, dass Spuren von reducierender Substanz in jedem Urin enthalten sind, diese Spuren sind jedoch in den Urinen der Gruppe I so gering, dass sie sich mit Hilfe der eben besprochenen, weniger empfindlichen Proben nicht nachweisen liessen.

Die Gruppe II umfasst diejenigen Urine, welche sich auch den weniger empfindlichen Proben gegenüber nicht ganz reactionslos verhalten. Die Reductionsfähigkeit derselben erhellt mit Bestimmtheit aus den Proben, doch nach dem Ausfall der letzteren ist anzunehmen, dass die Reductionsfähigkeit keine sehr erhebliche ist, und dass diese Urine schwach reducieren. Auch hier nahm der mit Natronlauge alkalisch gemachte Urine auf Zusatz von Kupfersulfat nicht die für Zucker characteristische lazurblaue Farbe an, sondern schimmerte mehr in den Farbentönen des Kupfers; doch es trat beim Kochen meist eine sofortige Entfärbung ein, der kleinflockige Satz, der sich am Boden des Reagensglases einfand, zeigte, dass mit dem Kupferoxyd eine Veränderung vor sich gegangen war. Während in Gruppe I der bläuliche Ton noch in dem Satz vorherrschte, nahm er in Gruppe II eine bisweilen grünlichgelbe, hellgelblich rote, gelblich braune, blass- bis orangegelbe Farbe an. Ab und zu zeigte sich nach längerem Stehen ein etwa stecknadelkopfgrosser Kreis am Boden des Reagensglases, der sich von dem helleren ins Gelbliche spielenden, ihn umgebenden Hof durch eine mehr rote Farbe unterschied. Es hat sicherlich eine Reduction des Kupferoxyds stattgefunden, doch genügte sie nicht, um das Kupferoxyd in wirkliches Kupferoxydul zu verwandeln. Es wurde nur eine Zwischenstufe erreicht, in welche die in den Urinen enhaltene reducierende Substanz das Kupferoxyd überzuführen vermochte. Dann erlosch die reducierende Kraft und liess es dabei bewenden. Der Zusatz von neutralem Wismutnitrat brachte ebenfalls die neblige Fällung hervor, doch war der Satz nach dem Kochen nicht mehr weisslichgrau, sondern mehr grauschwarz, erreichte sogar in manchen Fällen eine nahe an Schwarz grenzende, tiefdunkele Farbe. Auch in dieser

Gruppe verlief die Gährungsprobe, wie vorauszusehen, resultatlos. Ueber die optische Activität oder Inactivität kann ich kein endgültiges Urteil abgeben. Ab und zu glaubte ich eine Drehung und zwar nach links wahrzunehmen, doch so minimal, dass ich daraus keine weiteren Schlüsse zu ziehen wage.

Die III. Gruppe zeigte im Wesentlichen das, was die Urine der zweiten Gruppe ergeben hatten, in weit höherem Maase. Die Reactionen waren energischer als in Gruppe II. An und für sich vermochten die Urine, mit Natronlauge alkalisch gemacht, einige Tropfen Kupfersulfat mehr in Lösung zu halten. Die Farbe war allerdings auch hier nicht die lazurblaue und schon darin dürfte für den geübten Untersucher die Möglichkeit, Zucker auszuschliessen, gegeben sein. Doch beim Kochen entfärbte sich der Urin sofort und es bildete sich ein Satz, dessen mehr und mehr ins Rötliche spielende Farbe darauf hinwies, dass eine höhere Stufe der Reduction erreicht sei. Die Ueberführung des Kupferoxyds in Kupferoxydul hatte gegen Gruppe II einen Fortschritt gemacht, es bildete sich ein gelbroter, ja zuweilen intensiv roter Satz, der oft genug bei längerem Stehen die Ziegelmehlartige Farbe des wirklichen Kupferoxyduls annahm. In zwei Fällen war die Reduction eine so energische, dass ich unwillkürlich an das Vorhandensein von Zucker dachte und sofort die Gährungsprobe anstellte. Sie ergab jedoch in beiden Fällen, wie überhaupt in allen Fällen der Gruppe III ein negatives Resultat. Die Böttger'sche Probe war noch täuschender, besonders, wenn ich sie, wie es meist üblich ist, mit Natronlauge und ein bis zwei Tropfen neutralem Wismutnitrat anstellte. Es bildete sich aus der ursprünglich nebligen Fällung nach dem Kochen ein schwärzlicher Satz, der bei längerem Stehen eine intensiv schwarze Farbe annahm.

Nur die längere Dauer der Reaction unterschied ihn von der bei Zucker erfolgenden Ausscheidung von metallischem Wismut. Bei genauerem Zusehen bemerkte ich jedoch, dass, während der Niederschlag im diabetischen Harn eine mehr pulverartige Beschaffenheit hat, der schwarze Satz in den Urinen der Gruppe III von mehr flockigem Charakter war.

Während sich die 3 Gruppen nun in der eben charaterisierten Weise unterschieden, war ihnen allen gemeinsam das Unvermögen mit Hefe Kohlensäure zu entwickeln. Ich konnte also in allen 52 Fällen Zucker mit Bestimmtheit ausschliessen. Von ungeheuerem practischem Wert ist diese Thatsache ganz besonders für die Urine der Gruppe III., da gerade bei ihnen, wie ich später ausführen werde, eine Verwechslung mit Diabetes nicht zu den Unmöglichkeiten gehört.

Ehe ich näher auf die einzelnen Gruppen eingehe, möchte ich noch kurz über die oben erwähnten Furfurolreactionen berichten. Es sind zum Nachweis von Kohlehydraten vermittels Furfurol verschiedene recht brauchbare und handliche Methoden angegeben worden. Nach der Vorschrift von Schiff[22]) vermischt man Xylidin mit dem gleichen Volumen-Eisessig, versetzt die Lösung mit etwas Alkohol und taucht dann in die Flüssigkeit Filtrierpapierstreifen ein und lässt diese trocknen. Benetzt man sie nun mit geringsten Mengen Furfurol, so erscheinen sie durch die Bildung des Salzes vom Furoxylidin [C_4H_3 OCH. $(C_8H_8NH_2)_2$] prachtvoll rot gefärbt. Um nun Kohlehydrate in irgend einer Flüssigkeit nachzuweisen, braucht man nur diese mit einem geringen Ueberschuss von concentrierter Schwefelsäure im Reagensrohr vorsichtig zu erhitzen und die ausströmenden Dämpfe durch einen in die Mündung des Reagensrohres eingeschobenen Xylidinacetatpapierstreifen streichen zu lassen. Derselbe wird sich bei Gegen-

wart von Kohlehydraten prachtvoll rot färben. Diese Reaction erschien in vielen Fällen meiner Untersuchungen sehr prompt, in manchen Fällen etwas weniger deutlich, im Grossen Ganzen war sie stets mehr oder weniger vorhanden. Nach Molisch[23]) tritt in mit Thymol oder α—Naphthol versetzten Harnen auf Zusatz von concentrierter Schwefelsäure eine characteristische sherry bis rubin rote, resp. violette Färbung ein, die Molisch auf Gegenwart von Traubenzucker im Harn bezog. Udransky[24]) jedoch ist der Ansicht, dass diese beiden Reactionen Furfurolreactionen sind, die im Harn nur durch die Bildung von Furfurol zustande kommen und das Vorhandensein von Kohlehydraten überhaupt — und nicht des Traubenzuckers allein — mit Sicherheit anzeigen. Ich kann mich dieser Ansicht Udranskys auch in Bezug auf Urine von Kindern anschliessen, da ich in allen Fällen die Reaction an den von mir untersuchten Urinen in sehr schöner Weise erzielte. **Es geht daraus hervor, dass sicher auch im Harn von Kindern Kohlehydrate vorhanden sind.** Ob sie allein die Reductionskraft erklären oder ob und in welchem Maasse auch Glykuronsäureverbindungen dafür in Anspruch zu nehmen sind, dies zu entscheiden, bleibt der Zukunft überlassen. Leicht wird die Entscheidung schon infolge der so überaus geringen Mengen kindlichen Urins, die dem Untersucher zur Verfügung stehen, voraussichtlich nicht sein.

Meiner ersten Gruppe von Urinen konnte ich im Ganzen 17 Fälle zuweisen, in welchen der Urin auf die üblichen Proben keine Reduction ergab. Diese 17 Fälle betreffen vorzugsweise Kinder, deren Affectionen wir in der Poliklinik als leichtere zu betrachten pflegen. Dreimal bestand nur eine leichte Rachitis, einem vierten Falle gesellte sich zur Rachitis eine

Angina follicularis und Pneumonia dextra posterior, in einem anderen Pertussis und Bronchialkatarrh. In letzterem Falle fanden sich Spuren von Eiweiss. In zwei Fällen wurde die Rubrik für die Diagnose mit „Nihil“ ausgefüllt; die Mütter hatten, veranlasst durch angebliche Unruhe der Kleinen, die Poliklinik aufgesucht. In drei Fällen bestand ein leichter Bronchialkatarrh, in einem anderen eine Pneumonia inferior dextra, bei einem Kinde, bei dem eine Lähmung des einen Facialis zu constatieren war. Einmal ferner Scharlach, ein Mal Ulcera 10 Tage nach der Impfung, einmal war eine Pyelonephritis der Grund des Aufsuchens der Poliklinik. Ein Fall war der Lues verdächtig. Der Urin des Kindes mit Pyelonephritis enthielt viel Eiweiss, zeigte aber bei mehrfacher, sorgfältiger Prüfung keine Reduction. Was das Alter anbelangt, so war ein Kind 4, eins 5, eins 6, eins 10, zwei 11 Monate, sieben 1—2, drei 2—3 und ein Kind 4 Jahr alt.

Hervorzuheben ist das negative Ergebnis in Bezug auf Reduction in einem der erwähnten Rachitisfälle. Es war ein sehr schwerer Fall von Rachitis, der einzige schwere Fall, den ich überhaupt der Gruppe I zuweisen musste. Ich lasse die Krankengeschichte folgen.

Richard B., erbärmliches Kind. Alle Zeichen der Rachitis. Tubera parietalia verdickt. Grosse Fontanelle eingesunken. Cervicale Lymphdrüsen etwas geschwollen. Thorax eingesunken. Pectus carinatum. Mächtig verdickte Epiphysen der Extremitäten, besonders der oberen, Wirbelsäule ziemlich stark kyphotisch besonders im mittleren und unteren Abschnitt, Oberschenkel verkrümmt, Leib aufgetrieben. Milz steinhart, überragt erheblich den Rippenrand; Leber gross, überragt den Rippenrand in der Mammillarlinie um

4 cm.: von Gehbewegungen keine Spur. Der Knabe wird mit Phosphor, das in der Baginsky'schen Poliklinik dauernd noch versuchsweise verabreicht wird, behandelt.

Die II. Gruppe umfasst 11 Urine, welche eine zwar nachweisbare, aber schwache Reduction ergaben. Es gehören dazu drei Fälle von Masern, einer davon mit Pneumonia superior dextra und Diarrhoe, 1 Pleuritis, 2 katarrhalische Pneumonieen, eine Bronchopneumonie vergesellschaftet mit Keuchhusten und Bronchitis, zwei Bronchitiden schwereren Grades und ein Fall, dessen Krankengeschichte folgendermassen lautet:

Ottilie Fr. 2/5. 6 Monat alt, blass, dürftig genährt, Fontanelle nicht ganz geschlossen, Hinterhaupt fest. Keine Zeichen von Rachitis. Fettpolster gering. Musculatur welk. Leib aufgetrieben. Mit Kuhmilch ernährt, hatte vor vier Wochen Diarrhoe, Mundschleimhaut rot.

9/5.	1890.	Gewicht	3650	Gramm.
16/5.	„	„	3650	„
23/5.	„	„	3880	„
4/6.	„	„	3620	„

Hat Erbrechen und Diarrhoe gehabt. Magenauspülung.

6/6. Diarrhoe hat etwas nachgelassen. Erbrechen noch zuweilen vorgekommen. Kind sehr matt.

Am letztgenannten Tage untersuchte ich den Urin und fand, dass er zu reducieren vermochte.

In einem anderen Falle lautete die Krankengeschichte:

Anna S., $5^1/_2$ Jahre alt. Blasses Mädchen.

Fettpolster gering. Skoliose im mittleren Brustteil nach rechts. Herztöne normal. Ebenso Herzdämpfung. Zweiter Pulmonalton etwas klappend. In der rechten und linken Fossa supraclavicularis ab und

zu giemendes Geräusch. Exspirium etwas verlängert. Sichtbare Schleimhäute blass. Abdomen mässig aufgetrieben. Kind klagt fortgesetzt über Schmerzen am linken Hüftbeinrande. Urin enthält kein Eiweiss.

Von den 11 Kindern der Gruppe II war eins 6, eins 7, eins 10 Monat, zwei 1—2, zwei 2, eins $3^1/_2$, eins $4^1/_2$ und eins $5^1/_2$ Jahr alt. Es sind also vorwiegend acute, ja man kann sagen, acute Infectionskrankheiten, welche die schwach reducierenden Urine veranlasst haben. Im Gegensatz zu den Fällen der Gruppe I scheint bei diesen Affectionen der Stoffwechsel bereits eine, wenn auch noch nicht sehr erhebliche Störung erfahren zu haben.

Die weitaus grösste Zahl der von mir untersuchten Urine umfasst die III. Gruppe, diejenige, zu welcher die in höherem Maasse reducierenden Urine gehören. Es sind dies 24 an Zahl. Ich halte die Thatsache, dass die betreffenden Urine so deutlich reducieren, deswegen für so wichtig, weil meines Erachtens Verwechslungen mit Diabetes nicht nur möglich, sondern sicherlich auch schon vorgekommen sind. Die 24 Fälle recrutieren sich zum grossen Teil aus schweren Verdauungsstörungen, welche bei Kindern ganz besonders häufig mit den schwersten Allgemeinerscheinungen und Störungen des Stoffwechsels combiniert sind. Gerade in diesem Sommer hatten wir leider wieder überaus reiche Gelegenheit, den Brechdurchfall, jene unheimliche Krankheit, die decimierend unter den Kindern wütet, beobachten zu können, und so wäre es mir ein Leichtes gewesen, derartige Fälle in Hülle und Fülle für meine Untersuchungen heranzuziehen. Doch ich begnügte mich mit 6 Fällen von Brechdurchfall, und konnte mich damit begnügen, weil fast alle Fälle einen geradezu erstaunlich gleichen, typischen Verlauf zu nehmen pflegen und auch die Re-

sultate der Urinuntersuchungen in den 6 Fällen eine überraschende Uebereinstimmung zeigten. Alle zeigten eine deutliche Reduction. Von anderen schweren Verdauungsstörungen sind in Gruppe III vertreten: ein Fall von habituellem Erbrechen, zwei Fälle von follicularer Enteritis, ein Fall von Dyspepsie und Febris gastrica. Ein Kind litt an Stomatitis aphthosa und starkem Keuchhusten, eins an Keuchhusten und Masern, eins an Keuchhusten und Diarrhoe, eins an einer schweren im Anschluss an überstandene Masern eingetretene Lungenentzündung und Mittelohrenentzündung. Bei einem lautete die Diagnose: durchgebrochenes Empyem mit Cavernenbildung", ein Kind litt an Asthma bronchiale. Ein 10 Monate altes Mädchen hatte Bednar'sche Aphthen. Ich katheterisierte das sehr elende Kind und constatierte zu meiner Ueberraschung ausser der deutlichen Reductionsfähigkeit des Urins eine schwere Nephritis und Cystitis. Im weiteren Verlauf gesellte sich nach einigen Tagen eine starke Vulvovaginitis und Ausfluss aus der Scheide hinzu. Die mikroscopische Untersuchung des Urins ergab ausser zahlreichen Eiterkörperchen, abgestossenen Epithelien und Cylindern vereinzelte Gonokokken und bestätigte die Vermutung des gonorrhoischen Ursprunges des Leidens. Dieser Fall mahnt ganz besonders dazu, die Urinuntersuchung in der Kinderpraxis nicht zu vernachlässigen. Am stärksten vermochten die Urine von zwei kleinen Mädchen zu reducieren, so stark, dass ich im ersten Moment stutzig wurde und an Diabetes dachte. Doch ergab die Gährungsprobe ein völlig negatives Resultat. Das eine, ein sehr dürftiges Kind, war an einer doppelseitigen Otitis in der Ohrenklinik behandelt. Am Thorax vorn Schnurren und Pfeifen. Auch in der Seite. Die Herztöne waren rein. Percussionsschall vorn normal, hinten ein reines vesiculäres

Atmungsgeräusch. Das zweite Kind war sehr blass und elend, zeigte schlaffe Musculatur, schlechte Haltung, flachen Thorax, Zunge belegt. Sehr zahlreiche und intensive Anfälle von Keuchhusten. Im ersten Fall konnte ich Spuren von Aceton nachweisen.

Ehe ich nun auf die noch fehlenden, ausführlicher zu besprechenden 5 Fälle der Gruppe III eingehe, möchte ich noch einige Bemerkungen über die oben besprochenen schweren Verdauungsstörungen einschalten. Es ist in den letzten Jahren gelungen, zahlreiche aromatische Verbindungen im Urin nachzuweisen, welche Fäulnisprocessen im Innern des Organismus ihren Ursprung verdanken. Fast alle sind vergesellschaftet mit oder beruhen auf der Ausscheidung von Aetherschwefelsäuren. Jaffé[25]) wies z. B. eine Steigerung der Indoxylausscheidung nach bei Unwegsamkeit des Dünndarms, Senator[26]) fand die indigobildenden Substanzen im Urin vermehrt, besonders bei chronischen Consumptions- und Inanitionsleiden, De Vries[27]) constatierte starke Ausscheidung der indigobildenden Substanzen bei Brechdurchfall. Baumann und Brieger[28]) gelang es, das indoxylschwefelsaure Kalium aus Harn darzustellen, doch wiesen verschiedene Beobachtungen darauf hin, dass im Urin ausser dem indoxylschwefelsauren Kalium noch andere Indoxylverbindungen vorkommen, welche nach Spaltung und Oxydation Indigo liefern. Schmiedeberg[29]) sprach nun die Vermutung aus, dass es sich um eine Glykuronsäureverbindung des Indoxyls handle. Dies wurde durch die Beobachtung von Külz[30]) bestätigt, dass der Urin bei Indoleingabe manchmal Linksdrehung zeigt, eine Eigenschaft, die den Glykuronsäureverbindungen zukommt. **Nach alledem scheint mir ein Zusammenhang zu bestehen zwischen der bei gewissen schweren Verdauungskrankheiten beobachteten Vermehrung der**

indigobildenden Substanzen, und der auf vermehrtem Gehalt an Glykuronsäureverbindungen deutenden grösseren Reductionsfähigkeit der Urine. Bestimmtes lässt sich heut darüber nicht behaupten; doch wären genaue Untersuchungen darüber von grossem Wert.

Es erübrigen nun noch 5 Fälle der Gruppe III, die alle in das Gebiet der nervösen Erkrankungen fallen. Die Fälle sind deshalb um so interessanter, als zahlreiche von den bei Kindern beobachteten Diabetesfällen mit nervösen Symptomen combiniert gewesen sein sollen oder überhaupt auf nervöse Affectionen zurückgeführt wurden. Ich werde deshalb diese 5 Fälle etwas ausführlicher besprechen. Ein Knabe von 3 Jahren war mit Epilepsie behaftet. Es war ein robuster stattlicher Knabe, der jedoch nach Angabe der Mutter häufig an ausgesprochenen epileptischen Anfällen litt und in seiner geistigen Entwickelung sehr zurückgeblieben war Papa und Mama waren die einzigen Worte, die er (nicht einmal sehr deutlich) aussprechen konnte. Seine sonstigen Meinungsäusserungen beschränkten sich auf die stets wiederholten Silben „da. da.“ — Ein kleines Mädchen im Alter von $2^3/_4$ Jahren, hatte nach Angabe der Mutter 2 Tage vor dem Erscheinen in der Poliklinik auf der Strasse Krämpfe gehabt. Es soll beim Spaziergang über Mattigkeit geklagt haben und wurde von der Mutter auf den Arm genommen. Im selben Augenblick traten allgemeine Convulsionen mit Zuckungen der Ober- und Unterextremitäten auf. Das Kind ballte die Fäuste, war 5 Minuten bewusstlos und blieb darauf sehr matt. Seitdem seien Krämpfe nicht mehr aufgetreten. Die Zunge war belegt, die Tonsillen ausserordentlich gross, berührten sich fast. Stuhlgang in Ordnung. Appetitlosigkeit. Am nächsten Tage besann sich die Mutter,

dass das Kind am Tage des Krampfanfalles vom Stuhle gefallen sei. Nun, auf letzteres Moment kann man in der Kinderpraxis nicht allzuviel Gewicht legen. Jedenfalls scheint auch hier ein veritabler epileptischer Anfall beobachtet zu sein.

In einem dritten Falle waren keine eigentlichen epileptischen Anfälle vorhanden; doch zeigte das betreffende Kind, ein sechsjähriges, leidlich gut aussehendes Mädchen, Erscheinungen, welche mit Bestimmtheit auf sogenannte epileptische Aequivalente oder epileptoide Dämmerzustände hinwiesen. Nach Angabe der Mutter lacht es in der Nacht zuweilen laut auf und verdreht die Augen. Das Gedächtnis hat augenscheinlich nachgelassen, da sie kleine Aufträge der Mutter schnell vergisst und verwechselt. In der Halswirbelsäule bestehen Schmerzen. Auch die Rückenwirbelsäule ist nicht ganz schmerzfrei. Das Kind soll vor einigen Monaten auf die Steine gefallen sein und seitdem obige Erscheinungen darbieten. Drei Geschwister des Kindes sind bereits an allgemeinen Krämpfen gestorben.

Rechnet man zu diesen epileptischen und epileptoiden Zuständen, die hier beobachtete starke Reductionskraft des Urins, so kann es leicht passieren, dass man daraus einen Fall von Diabetes construiert. Ein Zusammenhang von Epilepsie und Diabetes mellitus constatierte mit Bestimmtheit Senator.[31]) Langiewicz[32]) fand Epilepsie bei 7 nahen Blutsverwandten eines Diabetikers. Einer von Griesingers Patienten hatte als Kind epileptische Anfälle gehabt und seine sämtlichen Geschwister litten oder leiden an solchen. Lockhart Clarke[33]) fand Diabetes mellitus bei einem Epileptiker, der an Hirnerweichung zu Grunde ging.

Ein weiterer Fall von Gruppe III betrifft einen siebenjährigen Knaben, der einen Tag vor seinem Er-

scheinen in der Poliklinik über einen Rinnstein gefallen war. Er erbrach an diesem Tage einmal, Tags darauf noch 8 Mal, blutete etwas aus dem Munde und klagte über Kopfschmerzen. Er hatte also eine Gehirnerschütterung erlitten. Auch sein Urin vermochte Metalloxyde in deutlicher Weise zu reducieren.

Das letzte Kind dieser Kategorie war ein sehr schwächliches, $4\,^1/_2$ jähriges Mädchen. Am 17. Januar 1890 erschien es zum ersten Mal in der Poliklinik. Nach Angabe des Vaters hatte es im Januar des Jahres 1889 plötzlich im Krankenhause die Sprache verloren. Krämpfe sollen dabei nicht eingetreten sein, dagegen habe Besinnungslosigkeit bestanden. Der Vater hatte 3 Kinder. Das erste lebt, das zweite ist tot. Die Mutter hat keine Fehlgeburten gehabt. Der damalige Status war folgender: Das Herz des Kindes überragt nicht den Sternalrand. Freier psychischer Gesichtsausdruck. Keinerlei Störung der Augenbewegungen. Keine Lähmung des Facialis. Sämtliche Zähne sehr gut. Freie Bewegung der oberen Extremitäten. Die beiden unteren Extremitäten augenscheinlich abgemagert, fühlen sich derb an. Sensibilität scheint vorhanden zu sein, wenn auch das Kind auf Nadelstiche wenig reagiert. Doch zeigt es sich auch sonst indolent. Leber und Milz nicht vergrössert. Auch sonst giebt die Untersuchung des Leibes nichts Abnormes. Versucht man das Kind aufzustellen, so stellt es sich zunächst auf die Zehen und lässt sich erst dann auf die Sohle nieder. Dabei ist ein leises Zittern der Extremitäten bemerkbar. Geht mühsam, an beiden Händen geführt, dann aber mit ganz ausgesprochenem ataktischen Gang: Schleuderbewegungen und ganz charakteristisch gebogene Knie. Pupillen reagieren auf Lichtreiz normal. Spricht Papa, Mama, dada etc. Urin enthält kein Eiweiss. Am

14. August stellte sich das Kind wieder vor, und wenn sich auch der Gang ein klein wenig gebessert hatte, so erschien doch die Schenkelmuskulatur beiderseits erstaunlich gering entwickelt zur übrigen Körpermusculatur. Die Diagnose lautete: Ataxie und Atrophie der unteren Extremitäten. Als ich auch in dem Urin dieses Kindes beträchtliche Reduktionskraft fand, dachte ich an die Mitteilungen Pavy's[34]), eines der grössten englischen Diabetes-Specialisten. Er hatte im Verlauf von einigen Jahren 1360 Fälle von Diabetes in seiner Privatpraxis beobachtet, und fand u. A., dass gewisse Symptome gestörter Nerventhätigkeit, besonders spinaler Natur sehr häufig das Auftreten von Diabetes begleiten. So hat er bei Diabetes so häufig Ataxie auftreten sehen, dass er zu der Ueberzeugung gelangt ist, dass ein Zusammenhang zwischen beiden bestehe. Manchmal traten sie gleichzeitig auf, manchmal ging die Ataxie dem Diabetes voran, oder umgekehrt hatte Diabetes lange bestanden, ehe Ataxie beobachtet wurde. **Sicherlich beweist dieser Fall, dass ein Zusammenhang besteht zwischen dem unter gewissen Umständen bei Erwachsenen beobachteten wahren Diabetes und der bei Kindern unter denselben Umständen beobachteten Vermehrung der reducierenden Substanzen.**

Ein Symptom, das sowohl bei Diabetes Erwachsener als auch in den bei Kindern beobachteten Fällen ganz besonders hervorgehoben zu werden pflegt, ist das sog. Coma diabeticum. Die Einen führen dasselbe auf Acetonaemie zurück, Andere, wie z. B. Pavy, erklären es aus einem Erschöpfungszustand gewisser Nervencentren, Uebermüdung und Aehnlichem, was den Patienten aus dem Gleichgewicht bringt. Sehr annehmbar erscheint mir die Ansicht von Schmitz, die er schon 1876 und jetzt wieder in einem der jüngsten

Hefte der Berliner klinischen Wochenschrift (1890) bei Gelegenheit seiner „Mitteilungen über das Coma diabeticum“ vertritt, dass nämlich der comatöse Zustand durch eine beginnende Herzparalyse infolge von Herzschwäche bedingt ist. Auch Leyden hat sich dieser Auffassung in einem Vortrage angeschlossen. Ich würde das Coma nicht erwähnen, wenn es nicht bei Kindern am Ende aller möglichen schweren Erkrankungen häufig genug zu beobachten wäre. Als characteristisch für Diabetes kann ich es bei Kindern nicht anerkennen. Geht doch eine grosse Anzahl der beobachteten Brechdurchfälle, aus denen sich ein Choleratyphoid entwickelt, in das sogenannte Hydrencephaloid über, dessen hervorstechendstes Symptom eben das Coma ist. Die Kinder liegen in diesem Zustande mit halboffenen Augen da. Die Respiration ist ungemein tief, frequent, oft unregelmässig, zuweilen selbst Cheyne-Stoke'sches Phaenomen, Extremitäten kühl, Körpertemperatur 35—36°. In einem der oben erwähnten 6 Fälle von Brechdurchfall, der in der Poliklinik des Kaiser und Kaiserin Friedrich Kinder-Krankenhauses zur Beobachtung kam, war der Symptomencomplex so characteristisch und dem bei Diabetes beschriebenen so täuschend ähnlich, dass wir prüften, ob etwa jener obstähnliche Geruch sich am Munde wahrnehmen liesse. Dies war natürlich nicht der Fall. Ebenso ergab die sofortige Untersuchung des mit dem Katheter entleerten Urins auch nur eine Spur von Aceton. Der Urin reducierte ebenso wie bei den anderen 5 Brechdurchfällen sehr deutlich. Doch die Gährungsprobe ergab das stete negative Resultat.

Die Resultate meiner „Untersuchungen über das Vorkommen reducierender Substanzen im Urin von Kindern“ lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen ;

1. *Urine von Kindern enthalten ohne Ausnahme reducierende Substanzen, wenn auch oft in minimalster, kaum nachweisbarer Menge.*
2. *Im Urin von Kindern sind Kohlehydrate vorhanden.*
3. *Unter ganz bestimmten pathologischen Verhältnissen erfährt die Menge der reducierenden Substanz eine Steigerung, besonders bei schweren Verdauungsstörungen und nervösen Affectionen.*
4. *Dieselben Krankheitserscheinungen, welche sich bei Erwachsenen mit wahrem Diabetes vergesellschaften, scheinen bei Kindern mit Vermehrung der reducierenden Substanzen einherzugehen.*

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Privatdocenten Dr. Baginsky, welcher mich zu dieser Arbeit angeregt hat, meinen tiefgefühltesten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. Stern, Ueber Diabetes mellitus bei Kindern. Inaug. Diss, Berlin 1889.
2. Külz. Diab. mell. Gerhards Handb. d. Kinderkrankheiten. Bd. 13, p. 286.
3. Seegen. Wiener Acad. Sitzungsber. Bd. 64, II.
4. Worm-Müller. Pflüger's Archiv. Bd. 27, S. 22.
5. Schmiedberg & Meyer. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 3, S. 422. 1879.
6. Musculus. Berichte d. deutsch. chem. Ges. Bd. 8, S. 622.
7. Baeyer. Liebigs Annalen. Bd. 155, S. 257. 1870.
8. Spiegel. Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 15, S. 1964. 1882.
9. Flückiger. Zeitschre f. phys. Chemie. Bd. 9, 1885, S. 322.
10. Thierfelder. Untersuchungen über Glykuronsäure. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 11, S. 388.
11. Leo. Deutsche med. Wochenschr. XII. Jahrg.
„ Virchows Archiv. Bd. 107. S. 108.
12. Minkowski. Arch. f. exp. Pathol. Bd. 18, S. 41.
13. Külz. Zeitschrift f. Biologie.
14. Vohl. Archiv f. phys. Heilk. 1858. S. 410.
15. Neukomm. Ueber d. Vorkommen von Leucin u. s. w. Diss. inaug. Zürich 1859.
16. Gallois. Comptes rendus. 1863. I. p. 533.
„ De l'Inosurie. Paris 1864.
17. Landwehr. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1885. S. 369.
18. Udransky. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 11 No. 6 u. Bd. 12 No. 1 u. 2.
19. Udransky. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 12, S. 378.
20. Baumann. Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 19. G. 3218.
21. Wedensky. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 13, S. 1 2.
22. Schiff. Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 20, S. 540.
23. Molisch. Sitzungsber. der mathem.-naturwissenschaftl Classe der Kaiserl. Akademie der Wissensch. Wien. Bd. 93. II. Abteilg. S. 912.
24. Udransky. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 12, S. 380.

25. Jaffé. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 3, S. 448.
26. Senator. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1877. No. 20, 21 u. 22.
27. De Vries. Ueber Indican im Harn u. s. diagn. Bedeutung. Diss. inaug. Kiel 1877.
28. Brieger. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 3. S. 254.
29. Schmiedeberg. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 14. S. 307.
30. Külz. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 30, S. 485.
31. Senator. v. Ziemssens Handb. spec. Path. u. Ther. Bd. 13, 2. S. 120.
32. Langiewicz. De Diab. mell. Inaug.-Diss. Breslau 1850. S. 28.
33. Lockhard Clarke. Beales Arch. of med. IV p. 146.
34. Pavy. Deutsche med. Wochenschr., 86. S. 477.

Thesen.

1. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem unter gewissen Umständen bei Erwachsenen beobachteten wahren Diabetes und der bei Kindern unter denselben Umständen beobachteten Vermehrung der reducierenden Substanz.

2. Der Handverkauf in den Apotheken ist auf ein Minimum einzuschränken.

3. Das „moralische Irresein“ ist nicht als selbstständige Krankheitsform zu betrachten.

Lebenslauf.

Ich, Hugo Neumann, mosaischer Religion, wurde am 5. November 1867 als Sohn des am 5. October 1889 verstorbenen Kaufmanns Bernhard Neumann und seiner Ehefrau Johanna geb. Sachs, zu Breslau geboren. Den ersten Schulunterricht genoss ich in der Wanckel'schen höheren Knabenschule von Michaelis 1875 bis Ostern 1878 und besuchte sodann das Gymnasium zu St. Elisabeth, in Breslau, welches ich Ostern 1882, da meine Eltern ihren Wohnsitz nach Berlin verlegten, verliess. In Berlin besuchte ich das Askanische Gymnasium, von welchem ich Michaelis 1885 mit dem Zeugniss der Reife entlassen wurde. Am 13. Okt. 1885 wurde ich in der medizinischen Fakultät der Königlichen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin inscribiert. Am 25. Juli 1887 bestand ich das Tentamen physicum und am 20. Februar 1890 das Tentamen medicum und Examen rigorosum.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren:

A. Baginsky, Bardeleben, v. Bergmann, Christiani (†), Fasbender, Fritsch, Gad, Gerhard, Gusserow, Hartmann, Henoch, Hoffmann, Koch, Kossel, Krämer, Leo, Lewin, Leyden, Liebreich, Mendel, Olshausen, Pinner, Rabl-Rückhard, Schweigger, Senator, Silex, Virchow, Waldeyer, Winter.

Allen diesen Herren, meinen hochverehrten Lehrern, spreche ich hierdurch meinen aufrichtigsten Dank aus.